

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 12708

(54)

Composition destinée au traitement des hyperlipidémies.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/44, 45/00.**

(22)

Date de dépôt 29 avril 1976, à 14 h 32 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 25-11-1977.

(71)

Déposant : SAVINI Emile Constantin, résidant en France.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Bert, de Keravenant et Herrburger, 115, boulevard Haussmann,
75008 Paris.

Parmi les maladies provoquant une forte mortalité, l'artériosclérose est à placer en tête, car elle est responsable de plus de la moitié des décès, c'est-à-dire deux fois plus que le cancer, la tuberculose et les accidents de la route réunis. Or, les nombreuses études qui ont été faites depuis ces dernières années ont montré que l'hyperlipidémie augmente considérablement le risque d'artériosclérose.

Le but de la présente invention est la mise au point d'une composition destinée au traitement des hyperlipidémies.

Les lipides forment, avec les glucides et les protides, la majeure partie des constituants de la matière vivante. Sur le plan chimique, ils se définissent par la combinaison fondamentale, grâce à une liaison ester, d'un alcool et d'un acide gras. Ils jouent de multiples rôles biologiques mais sont essentiellement des substances énergétiques se présentant le plus souvent sous la forme de substances de réserve, mais jouant également un rôle structural en participant à l'édifice cellulaire.

Les lipides de réserve se présentent dans le protoplasme sous forme de gouttelettes, véritables corps étrangers ne participant en rien à la structure cellulaire.

Par contre, les lipides qui interviennent dans la structure cellulaire sont en général unis à d'autres constituants, en particulier à des protéines avec lesquelles ils forment des associations appelées lipo-protéines. Lorsqu'ils participent à ces associations, les lipides deviennent solubles dans l'eau, et donc ce sont les lipoprotéines qui assurent le transit sanguin des différents constituants lipidiques, par exemple des acides gras, des triglycérides, des esters du cholestérol et des phospholipides.

Or, les troubles du métabolisme des lipides sont nombreux. On distingue :

- les troubles de la résorption ou de l'excrétion intestinale des lipides,
- les troubles du métabolisme du tissu adipeux : obésité, maigreur, lipodystrophie,
- les anomalies des lipides circulants,
- les syndromes de surcharges lipides,
- l'hyperlipidémie ou l'hypolipidémie.

L'hyperlipidémie est un trouble du métabolisme

lipidique qui se traduit par l'augmentation d'une ou plusieurs fractions des lipides circulants, essentiellement du cholestérol et des triglycérides.

Depuis les années 50, plusieurs médicaments
5 ont été proposés pour combattre les hyperlipidémies. Malheureusement, tous présentent, outre une efficacité variable s'épuisant avec le temps, de réels inconvénients.

Bien que parfois insuffisant, le régime est toujours nécessaire au traitement des hyperlipidémies. Pour
10 chaque cas, il existe un régime approprié. Mais, dans les hyperlipidémies importantes, où le taux de cholestérol et de triglycérides est élevé, le régime est toujours insuffisant.

Parmi les médicaments hypolipidémiants qui ont déjà été proposés, on peut distinguer :

15 - les médicaments ralentissant ou inhibant la biosynthèse du cholestérol, parmi lesquels on peut noter le phénylbutyrate de sodium, l'acide nicotinique dont les résultats obtenus sont contradictoires, tantôt efficaces, tantôt indifférents, et de toute façon contre-indiqués dans le cas d'hyperuricémie ou
20 de diabète ou le clofibrate qui provoque, comme effet secondaire, des nausées, des vomissements ou des diarrhées.

- les agents inhibant la résorption intestinale ou stimulant l'excrétion du cholestérol, parmi lesquels on peut noter le sitostérol, la cholestyramine, dont le poids moléculaire
25 est élevé, ce qui empêche sa résorption intestinale et dont l'administration à long terme s'accompagne d'une séquestration vitaminique dangereuse, ou la méthylnéomycine qui n'est actuellement pas utilisée en thérapeutique.

- les agents hormonaux tels que les dérivés
30 hormonaux estrogéniques, les dérivés des hormones thyroïdiennes, l'héparine, et les héparinoïdes de synthèse dont l'emploi est toujours dangereux.

L'invention a pour but de remédier aux inconvénients des médicaments susmentionnés, et propose à cet effet
35 une composition destinée au traitement des hyperlipidémies, caractérisée en ce qu'elle comporte de la pyridoxine ou vitamine B6 associée à un antioxydant.

La pyridoxine a déjà été reconnue comme molécule indispensable au métabolisme lipidique et protidique et
40 est appelée, de ce fait, à prendre une importance de plus en plus

grande tant sur le plan vitaminique que sur le plan pharmacodynamique.

La pyridoxine favorise la désaturation des acides gras et particulièrement celle de l'acide linoléique en acide linolénique et arachidonique, acides gras hautement polyinsaturés. Ce dernier, grâce à ses quatre doubles liaisons, possède un pouvoir hypocholesterolémiant plus important que l'acide linoléique qui ne possède que deux doubles liaisons.

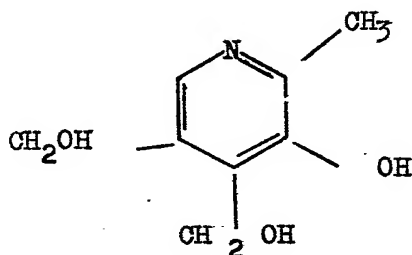
De plus, la vitamine B6 aurait la faculté d'induire le stockage des acides gras polyinsaturés dans le cas d'un apport excessif, et de libérer ces acides gras polyinsaturés au cours d'une carence relative ou absolue en apport exogène d'acides polyinsaturés.

D'autre part, les antioxydants sont des substances capables de ralentir la vitesse d'oxydation des corps organiques. Certaines réactions d'oxydoréduction, comme celles des acides gras, polyinsaturés ou des phospholipides sont des réactions en chaîne, ce qui signifie que la réaction d'oxydation une fois amorcée se poursuit spontanément à partir des radicaux libres formés.

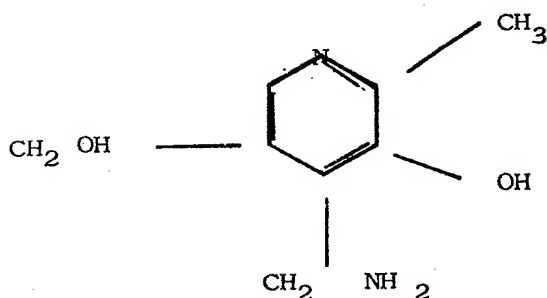
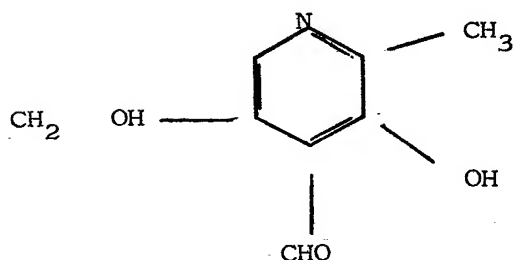
Or, les antioxydants sont susceptibles d'arrêter de telles réactions organiques en se combinant soit à l'oxygène, soit à un radical libre actif pour créer dans les deux cas des composés inactifs.

Dans le corps humain, les antioxydants agissent essentiellement au niveau cellulaire. En effet, les membranes cellulaires sont constituées en partie d'acides gras polyinsaturés que l'oxydation métabolique transforme en peroxydes très toxiques pour les organites cellulaires.

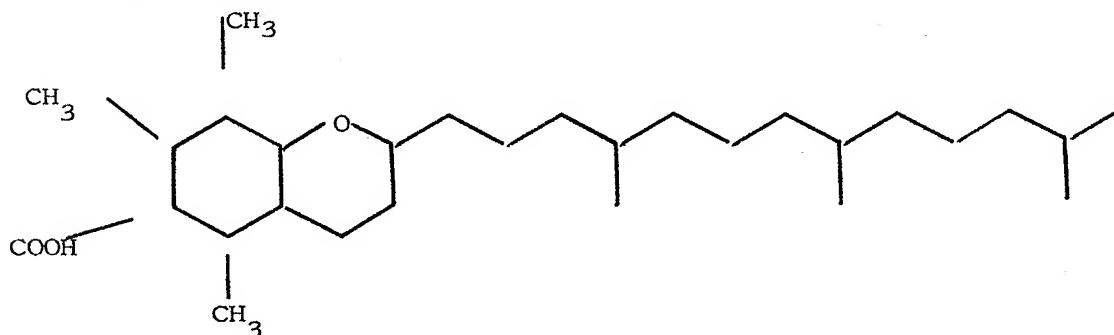
Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition comporte de la pyridoxine sous forme de chlorhydrate de pyridoxol de formule :



Deux autres corps chimiques très voisins possèdent pratiquement les mêmes propriétés biologiques que le chlorhydrate de pyridoxol : le pyridoxal et la pyridoxamine :



Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition comporte du tocophérol sous forme d'alphatocophérol de formule générale :



L'étude à l'aide de traceurs radioactifs montre une fixation tissulaire hépatique rapidement élevée et prolongée du tocophérol. Mais, d'une manière générale, tous les tissus animaux fixent le tocophérol.

La vitamine E a une action favorable dans le traitement de l'athérosclérose. Elle permet notamment d'obtenir une amélioration sensible, par exemple dans le cas d'artérite avec claudication intermittente ou coronarite avec angor. Tout

traitement par le tocophérol s'accompagne d'une augmentation significative du taux des phospholipides plasmatiques, lesquels jouent un rôle primordial dans l'acidité des lipides circulants. L'augmentation plasmatique des phospholipides implique une meilleure
5 solubilité des lipides circulants, un meilleur métabolisme, donc une tendance nettement diminuée à se déposer et à infiltrer les artères.

L'invention concerne aussi une application de la composition au traitement des hyperlipidémies associée à un régime riche en graisses polyinsaturées.

10 Un régime riche en graisses polyinsaturées est hypocholestérolémiant par la présence d'un taux variable, selon la graisse considérée, d'un acide gras indispensable : l'acide linoléique. Ce dernier, grâce à ses deux doubles liaisons, estérifie plus rapidement le cholestérol que les acides gras
15 saturés ou monoinsaturés. Ainsi, son élimination intestinale et hépatique, son catabolisme plasmatique ou son incorporation aux lipides de structure sont intensifiés.

En conclusion, dans le traitement des hyperlipidémies, les graisses polyinsaturées apportent l'acide linoléique,
20 acide gras indispensable hypocholestérolémiant. Le pouvoir hypocholestérolémiant des graisses végétales riches en acide linoléique est accru par la pyridoxine transformant l'acide linoléique en acide linolénique et arachidonique, tous trois préservés de l'oxydation métabolique par le rôle antioxydant du tocophérol.

25 La composition qui fait l'objet de la présente invention a été appliquée au traitement d'un certain nombre de malades qui ont été soumis à un régime riche en acides gras insaturés et ont absorbé de la pyridoxine et du tocophérol à raison de 1 g de pyridoxine et 300 mg de tocophérol par jour.
30 Dans tous les cas, on a pu observer une nette amélioration de l'état clinique des malades qui étaient tous porteurs d'une hyperlipidémie confirmée par trois examens biologiques successifs. Parmi ces malades, on peut citer les cas suivants :

Cas n° 1 :

35 Sujet de sexe masculin - 62 ans.
Diagnostic d'entrée : hémiparésie du membre supérieur droit, initiale et transitoire, diabète, coronarite.

Evolution clinique après traitement :

40 disparition spontanée du déficit moteur en quelques heures.

Cas n° 2 :

Sujet de sexe masculin - 40 ans.

Diagnostic d'entrée : troubles digestifs (nausées), douleur post prandiale, obésité, éthylisme.

5 Evolution clinique après traitement :

disparition des signes digestifs.

Cas n° 3 :

Sujet de sexe masculin - 71 ans.

10 Diagnostic d'entrée : crise aiguë de goutte, H.T.A.,
accident vasculaire cérébral, coronarite,
diabète, obésité.

Evolution clinique après traitement :

perte de poids.

Cas n° 4 :

15 Sujet de sexe féminin - 71 ans.

Diagnostic d'entrée : angor d'effort, coronarite, H.T.A.

Evolution clinique après traitement :

disparition de l'angor d'effort.

Cas n° 5 :

20 Sujet de sexe masculin - 65 ans.

Diagnostic d'entrée : infarctus du myocarde, coronarite,
obésité, prédiabète.

Evolution clinique après traitement :

excellente.

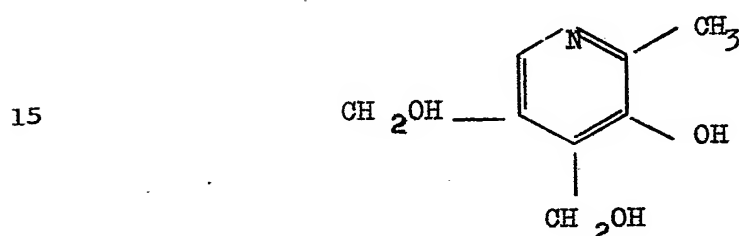
25 Bien entendu, l'invention n'est pas limitée
aux exemples de réalisation ci-dessus décrits, à partir desquels
on pourra prévoir d'autres formes et d'autres modes de réalisation,
sans pour cela sortir du cadre de l'invention.

RE V E N D I C A T I O N S

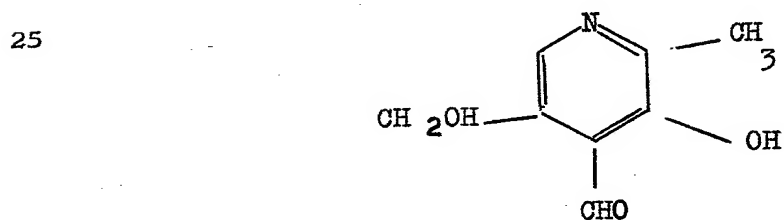
1°) Composition destinée au traitement des hyperlipidémies, caractérisée en ce qu'elle comporte de la pyridoxine ou vitamine B6 associée à un antioxydant.

5 2°) Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'antioxydant est le tocophérol ou une autre vitamine E.

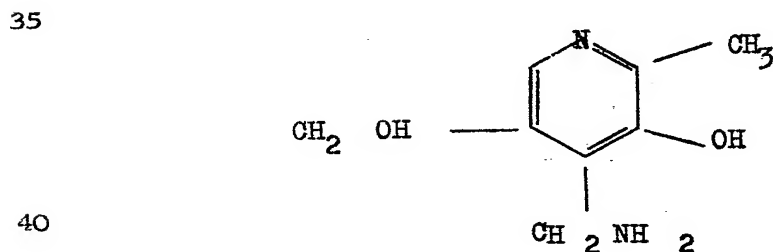
3°) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle comporte de la
10 pyridoxine sous forme de chlorhydrate de pyridoxol de formule :



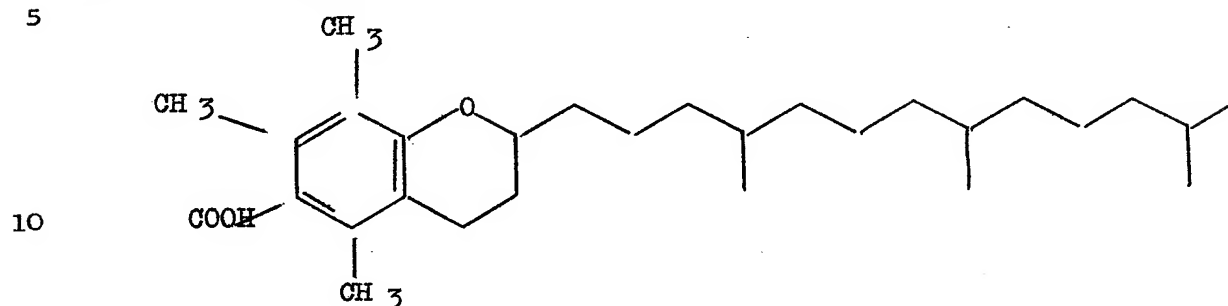
20 4°) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle comporte de la pyridoxine sous forme de pyridoxal de formule :



30 5°) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle comporte de la pyridoxine sous forme de pyridoxamine de formule :



6°) Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comporte du tocophérol sous forme d'alpha-tocophérol de formule générale ou une autre vitamine E :



7°) Application de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, au traitement des hyperlipidémies.

8°) Application de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, au traitement des hyperlipidémies associé à un régime riche en graisses polyinsaturées.

9°) Application de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, au traitement des hyperlipidémies, caractérisée en ce qu'elle est administrée au patient à raison d'un gramme de pyridoxine et de 300 mg de tocophérol par jour.